

Zastosowanie techniki intensywnej modulacji wiązki w leczeniu uzupełniającym chorych z miejscowo zaawansowanym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej poddanych zewnątrzopłucnowej pleuropneumonektomii – opis dwóch przypadków

Intensity-modulated radiation therapy as adjuvant treatment for local advanced malignant mesothelioma after pleuropneumectomy – report of two cases

Dariusz M. Kowalski¹, Kinga Winiarczyk¹, Magdalena Knetki-Wróblewska¹, Maciej Krzakowski¹, Tadeusz Orłowski², Katarzyna Zajda¹, Dariusz Garmol³, Piotr Jaśkiewicz¹

¹Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²Klinika Chirurgii Klatki Piersiowej Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

³Zakład Fizyki Medycznej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2011; 8 (2): 225–230

Streszczenie

Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest nowotworem o złym rokowaniu. Przyczyną niepowodzeń leczenia są zarówno wznowa miejscowa, jak i rozsiew choroby. Poprawę wyników leczenia może przynieść postępowanie wielodyscyplinarne obejmujące leczenie operacyjne, systemowe i napromienianie. Zaprezentowano dwa przypadki chorych z miejscowo zaawansowanym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej poddanych radykalnej pleuropneumonektomii, a następnie – ze względu na cechę R1 – radykalnej uzupełniającej radioterapii z zastosowaniem techniki intensywnej modulacji wiązki (ang. *intensity-modulated radiation therapy* – IMRT).

Słowa kluczowe: złośliwy międzybłoniak opłucnej, pleuropneumonektomia, radioterapia, intensywna modulacja wiązki, chemioterapia.

Abstract

Malignant pleural mesothelioma is a malignancy with bad prognosis. The cause of treatment failure is local recurrence and dissemination. As seen, multidisciplinary procedures can bring correction of results of treatment including thoracic surgery, systemic treatment (chemotherapy) and radiation. The paper presents two cases with advanced malignant pleural mesothelioma after radical pleuropneumectomy and adjuvant irradiation (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) due to R1 attribute.

Key words: malignant pleural mesothelioma, pleuropneumectomy, radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy, chemotherapy.

Wstęp

Pierwotny złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. *malignant pleural mesothelioma* – MPM) jest najczęstszym nowotworem rozpoznawanym w tej lokalizacji. W najbliższych latach spodziewany jest wzrost liczby zachorowań na ten rodzaj nowotworu na świecie. W Polsce współczynniki zachorowalności wynoszą 0,5/100 tys. dla mężczyzn i 0,2/100 tys. dla kobiet [1]. Podstawową rolę w patogenezie odgrywa długotrwała ekspozycja na azbest (80% chorych) [2]. Czas od

ekspozycji na patogen do rozwinięcia się nowotworu jest różny i w większości przypadków przekracza kilkadziesiąt lat. Rozważany jest również wpływ promieniowania jonizującego, infekcji wirusem SV-20, a w niektórych regionach występowanie postaci rodzinnej o dziedziczeniu autosomalnym dominującym [2]. Rozpoznanie w większości przypadków stawiane jest na drodze wideotorakoskopii. Do oceny stopnia zaawansowania klinicznego używana jest skala *International Mesothelioma Interest Group*. Konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) i/lub rezonansu magnetycznego (RM)

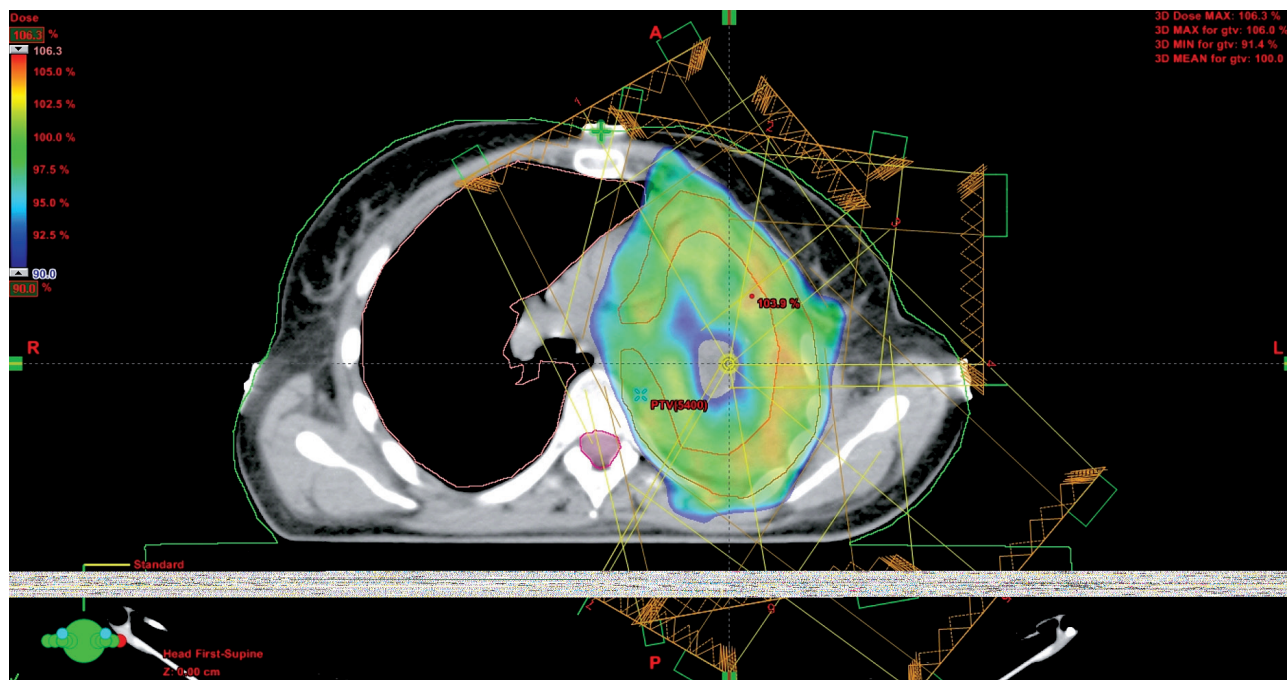
Adres do korespondencji: dr n. med. Dariusz M. Kowalski, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, tel. +48 22 546 28 39, 502 506 023, e-mail: coval@coi.waw.pl

klatki piersiowej. Do czynników rokowniczych, oprócz stopnia zaawansowania klinicznego i stopnia sprawności, należy typ histologiczny. Najczęściej rozpoznawany jest typ nabłonkowy (55%), mieszany (30%) i mięsakowaty (15%) [3]. Mediany przeżyć wynoszą odpowiednio 17, 12 i 5 miesięcy [4]. Do leczenia radykalnego (chirurgia) kwalifikują się chorzy w I i II stopniu zaawansowania z cechą T1–3 N0, co stanowi ok. 10% rozpoznań. W pozostałych przypadkach można rozważyć paliatywną chemioterapię, radioterapię lub tylko najlepsze leczenie wspomagające. Metodą radykalnego leczenia chirurgicznego jest zewnątrzopłucnowa pleuropneumonektomia (ang. *extrapleural pneumonectomy* – EPP) polegająca na wycięciu płuca z opłucną oraz fragmentu przepony i osierdzia. Metoda obarczona jest wysokim ryzykiem powikłań (ok. 30%) i zgonów okołoperacyjnych (ok. 4%) [5]. Pomimo dużej rozległości zabiegu wyniki EPP stosowanej jako jedyna metoda leczenia pozostają niezadowolające. Odsetek przeżyć 2-letnich nie przekracza 10–37% [6]. Przyczyną niepowodzeń jest zarówno wysoki odsetek nawrotów miejscowych, jak i rozsiew choroby. Wydaje się, że strategią pozwalającą na poprawę rokowania jest leczenie skojarzone obejmujące zarówno agresywny zabieg chirurgiczny, leczenie systemowe, jak i uzupełniającą radioterapię. Przedstawiono dwa przypadki chorych leczonych operacyjnie z następowym napromienianiem techniką intensywnej modulacji wiązki (ang. *intensity-modulated radiation therapy* – IMRT).

Przypadek 1.

Czterdziestosiemioletnia kobieta, wieloletnia palaczka papierosów z pozytywnym wywiadem kontaktu z azbestem, z rozpoznaniem MPM opłucnej lewej w marcu 2007 r. Pierwsze objawy wystąpiły w grudniu 2006 r. w postaci

duszności. W trakcie diagnostyki wykonano wideotoroskopię, stwierdzając obecność wysiewu guzkowego w obrębie lewej opłucnej ściennej i trzewnej. W badaniu histopatologicznym rozpoznano MPM o typie nabłonkowym. Wykonano pleurodezę talkową. Na podstawie TK ustalono stopień zaawansowania klinicznego na T2 N0 M0. Chorą operowano 30 marca 2007 r., wykonano lewostronną EPP. Przebieg pooperacyjny powikłany chłonetokiem oraz stanami podgorączkowymi do 38°C, wymagającymi antybiotykoterapii. Pooperacyjny stopień zaawansowania ustalono na pT4 N2. Stwierdzono mikroskopową nieradykalność zabiegu (R1). Chora zgłosiła się do Poradni Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w maju 2007 r. Pacjentka w dobrym stanie ogólnym (WHO 0). Ze względu na cechę R1 zakwalifikowana do uzupełniającego napromieniania. W okresie lipiec – sierpień 2007 r. napromieniana uzupełniająco z intencją radykalną na obszar całej lewej łoży opłucnowej i węzłów chłonnych śródpiersia techniką IMRT. W warunkach X 15 MeV z 10 pól skośnych na planowany obszar napromieniania (ang. *planning target volume* – PTV) o objętości 1058,8 cm³ podano średnią dawkę 100,1% (zakres 65,7–112,5%). Na obszar rdzenia kręgowego w polu napromienianym o objętości 54,0 cm³ podano średnią dawkę 43,7% (zakres 3,8–80,5%). Na obszar płuca prawego o objętości 1478,2 cm³ podano średnią dawkę 15,5% (zakres 2,7–100,2%). Odpowiednie dawki maksymalne wyrażone w cGy dla PTV, rdzenia kręgowego i płuca prawego wynosiły: 5607,7 cGy (zakres 3676,5–6298,6 cGy); 2446,1 cGy (zakres 212,7–4506,0 cGy) i 867,8 cGy (zakres 149,5–5611,1 cGy). Podano dawkę całkowitą 5600 cGy frakcjonowaną po 200 cGy. Nie odnotowano wczesnych odczynów popromiennych ze strony skóry, płuc, przetyku.



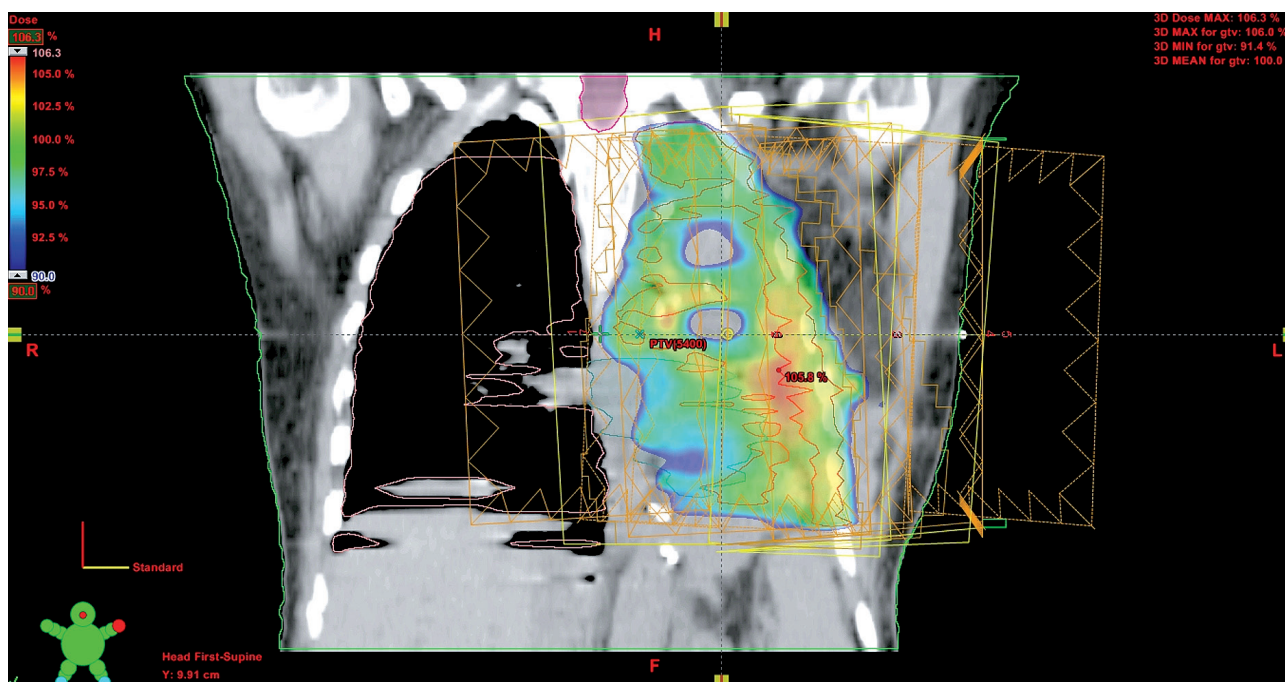
Ryc. 1. Rozkład izodoz dla planowanego obszaru napromieniania – przekrój poprzeczny

Kontrolna TK przeprowadzona w październiku 2007 r. nie wykazała cech progresji. Chora pozostaje w bardzo dobrym stanie ogólnym. Regularnie prowadzone badania kontrolne do ostatniej wizyty w sierpniu 2010 r. nie wykazują cech wznowy, a stan ogólny pozostaje nadal bardzo dobry. Nie obserwowano późnych powikłań popromiennych.

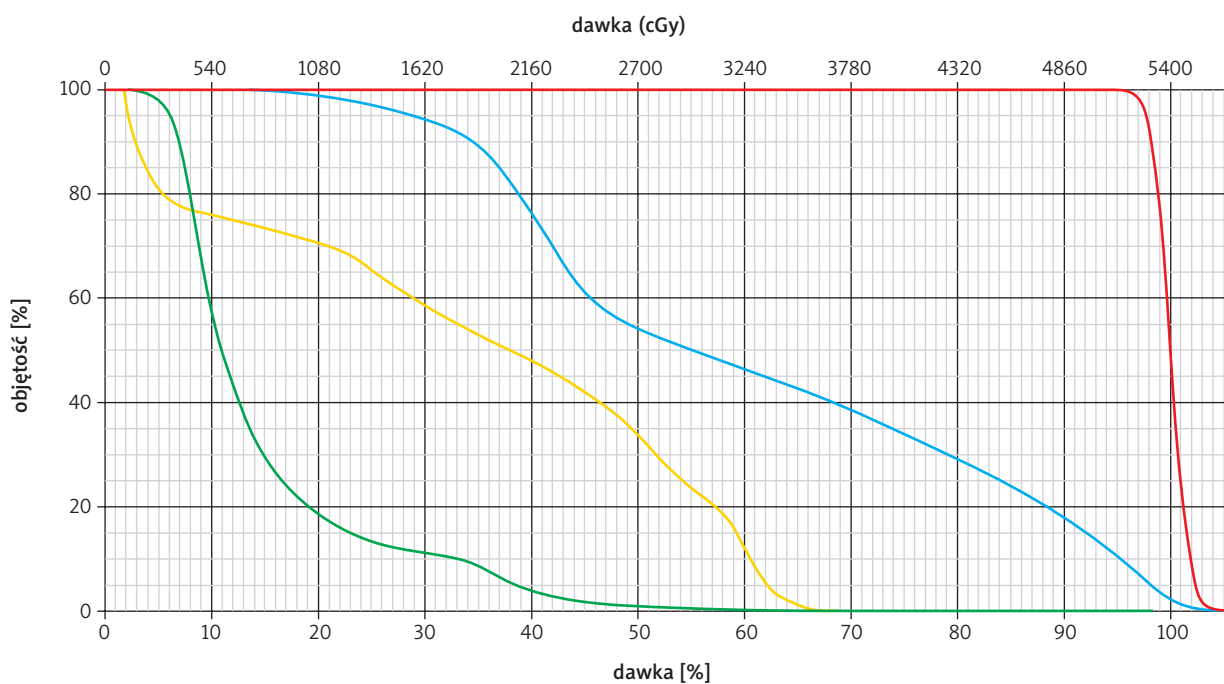
Rozkład izodoz dla PTV i histogramy dla narządów krytycznych przedstawiono na rycinach 1.–3.

Przypadek 2.

Czterdziestojednoletnia kobieta z wywiadem wieloletniej ekspozycji na azbest. Diagnozowana z powodu duszności i nawracającego płynu w lewej jamie opłucnowej. W wykonanej w lutym 2008 r. TK klatki piersiowej uwidoczniono rozlane guzowate pogrubienie lewej opłucnej płucnej ściennej z towarzyszącym płynem. Na podstawie wideotorakoskopii uzyskano rozpoznanie MPM o typie nabłonkowatym (kalre-



Ryc. 2. Rozkład izodoz dla planowanego obszaru napromieniania – przekrój strzałkowy

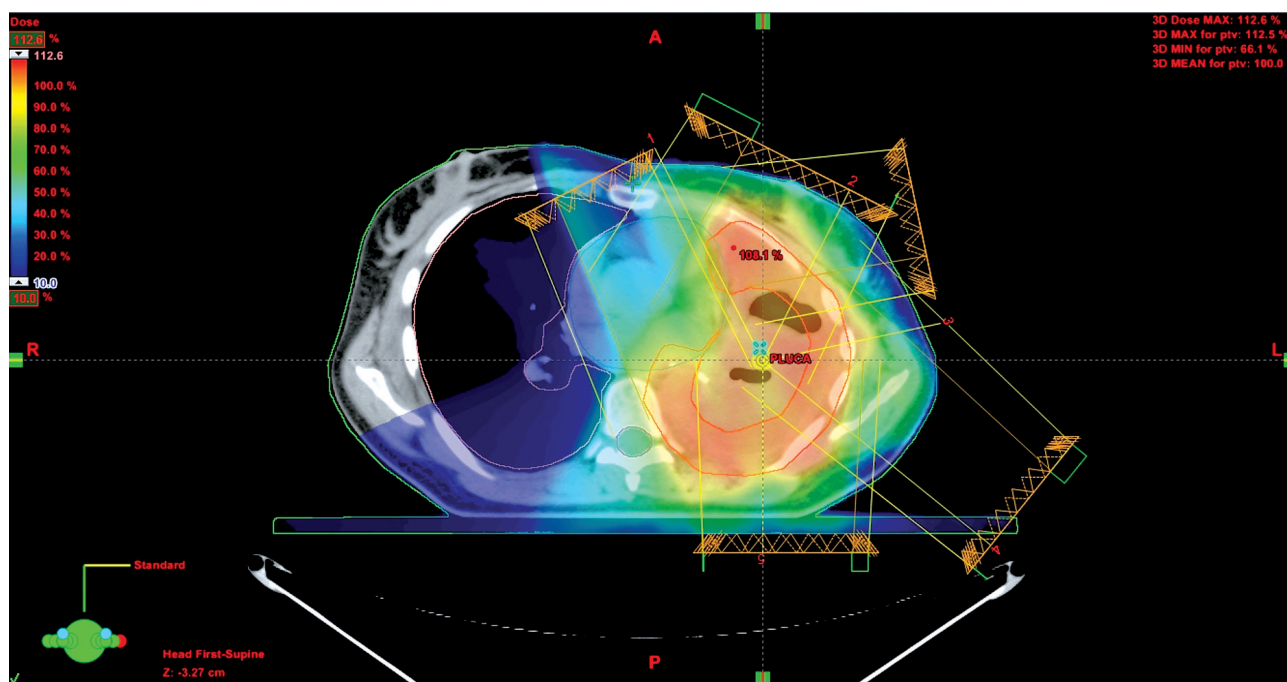


Ryc. 3. Histogramy dla narządów krytycznych

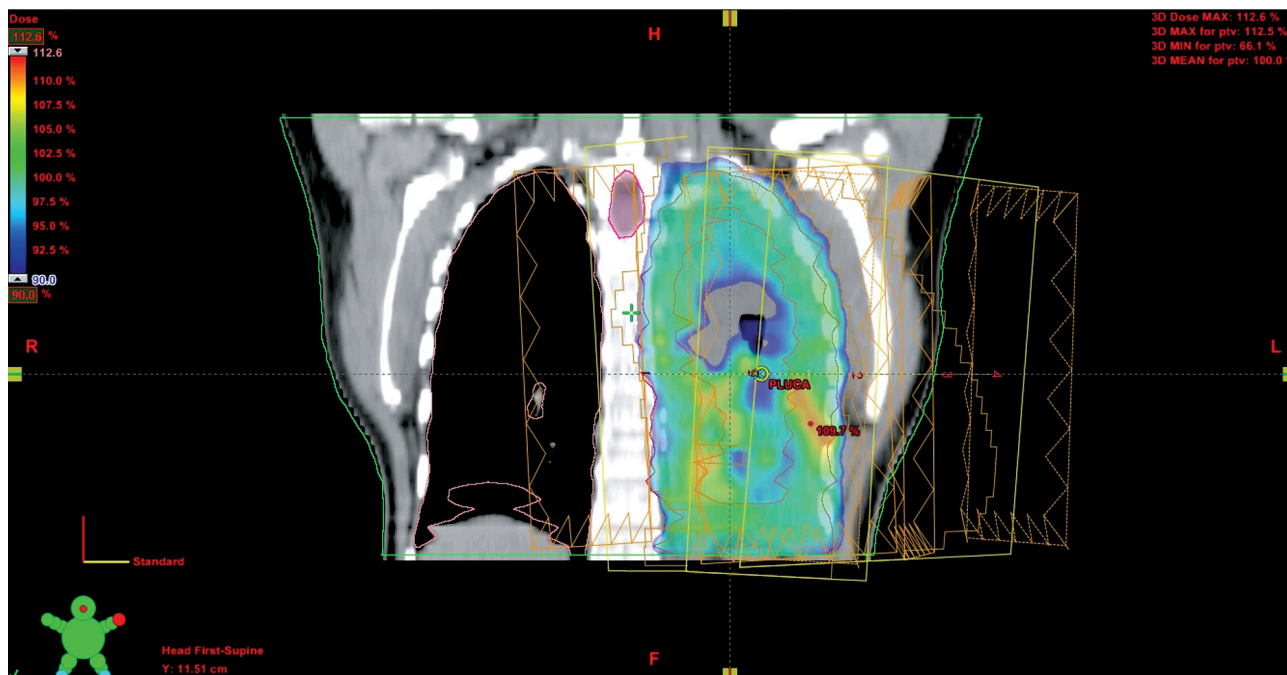
tynina +/-, mezotelium +/-, TTF-1 /-/, BerEp4 /-/, EMA +/-, ckae1/AE +/-, wimentyna /-/-). Chora operowana 1 kwietnia 2008 r. – wykonano lewostronną EPP, przebieg pooperacyjny niepowikłany. Pooperacyjny stopień zaawansowania ustalono na pT2 N0 M0, R1 (utkanie nowotworowe w linii cięcia). Chorą skierowano do Centrum Onkologii Instytutu w Warszawie, gdzie została zakwalifikowana do sekwencyjnego leczenia uzupełniającego. Chora otrzymała 3 cykle chemioterapii wg schematu cisplatyna 80 mg/m² i.v. i pemetreksed 500 mg/m² i.v. podawane w 1. dniu w rytmie co 21 dni. Leczenie powikłane neutropenią IV stopnia niewymagającą leczenia. Po zakończeniu chemioterapii rozpoczęto uzupełniające napromienianie techniką IMRT na obszar łoża po opłucnej i węzłów chłonnych śródpiersia. W warunkach X6 MeV z 10 pól skośnych na obszar na obszar planowanego napromieniania (PTV) o objętości 520,4 cm³ podano średnią dawkę 100,1% (zakres 92,2–105,8%). Na obszar rdzenia kręgowego w polu napromienianym o objętości 50,0 cm³ podano średnią dawkę 34,4% (zakres 1,7–69,6%). Na obszar płuca prawego o objętości 1284,9 cm³ podano średnią dawkę 14,8% (zakres 2,4–98,1%). Odpowiednie dawki maksymalne wyrażone w cGy dla PTV, rdzenia kręgowego i płuca prawego wynosiły odpowiednio 5403,0 cGy (zakres 4981,5–5712,6 cGy); 1858,6 cGy (zakres 90,4–3757,6 cGy) i 1858,6 cGy (zakres 130,0–5298,3 cGy). Podano dawkę całkowitą 5400 cGy frakcjonowaną po 200 cGy. Nie obserwowano toksyczności hematologicznej, pozahematologicznej ani wczesnych odczynów popromiennych. Chora pozostaje w obserwacji w bardzo dobrym stanie ogólnym, bez klinicznych i radiologicznych cech progresji choroby. Tomografia komputerowa wykonana podczas ostatniej wizyty – w sierpniu 2010 r. – nie wykazała cech progresji choroby. Rozkład izodoz dla PTV i histogramy przedstawiono na rycinach 4.–6.

Dyskusja

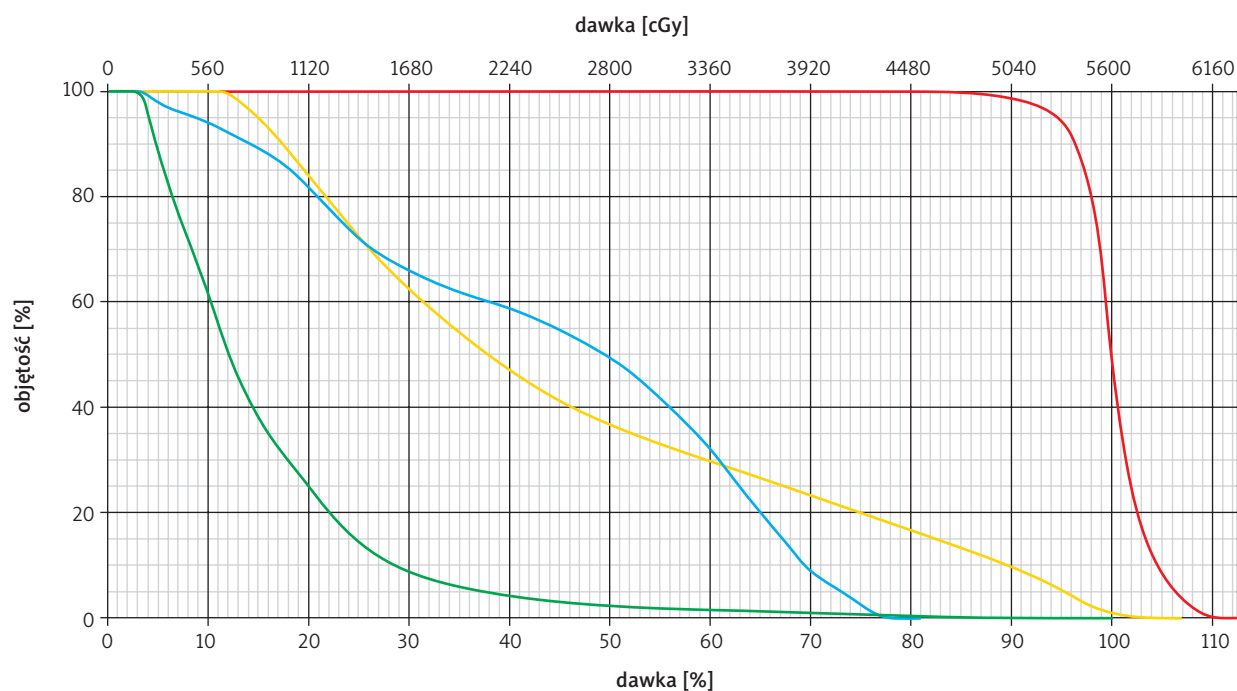
Złośliwy międzybłoniak opłucnej jest nowotworem o względnie niskiej promieniowrażliwości. Podstawowym wskazaniem do napromieniania są dolegliwości bólowe związane z naciekaniem opłucnej. Paliatywna radioterapia w dawce całkowitej 30 Gy pozwala zmniejszyć dolegliwości u ok. 70% chorych. Zwiększa się znaczenie profilaktycznej radioterapii u chorych po chirurgicznych procedurach diagnostycznych (wznowa w kanale po biopsji), aczkolwiek wyniki przeprowadzonych badań nie są jednoznaczne. W leczeniu uzupełniającym po EPP radioterapia zmniejsza ryzyko wznowy miejscowej w odniesieniu do chorych poddanych jedynie leczeniu operacyjnemu [7]. Ze względu na dużą objętość planowanych pól i obecne w obszarze zainteresowania narządy krytyczne (rdzeń kręgowy, jedyne zdrowe płuco, wątroba, serce, nerki, przetyk) radioterapia planowana w formacie 2D wiąże się z ryzykiem istotnych powikłań popromiennych. Technika IMRT pozwala w znaczący sposób ograniczyć pole napromieniania, co wiąże się z lepszą dystrybucją dawki i zmniejszeniem toksyczności w stosunku do zdrowych tkanek. Planowany obszar napromieniania obejmuje obszar po opłucnej i fragmente usuniętej przepony oraz miejsca po interwencji chirurgicznej i drenach pooperacyjnych z uwzględnieniem 1-centymetrowych marginesów. Chorzy są napromieniani dawkami frakcyjnymi od 1,8–2,0 Gy do dawki całkowitej 54–56 Gy. Bezpieczeństwo i skuteczność tej formy terapii oceniano w badaniach II fazy i analizach retrospektywnych. Rice i wsp. przedstawili grupę 63 chorych z rozpoznaniem MPM, poddanych EPP i IMRT [8]. Mediana przeżycia wyniosła 14 miesięcy, odsetek przeżyć 3-letnich – 20%. Najlepsze wyniki osiągnięto w grupie z cechą N0 i typem nabłonkowatym (mediana OS – 28 miesięcy; odsetek przeżyć 3-letnich –



Ryc. 4. Rozkład izodoz dla planowanego obszaru napromieniania – przekrój poprzeczny



Ryc. 5. Rozkład izodoz dla planowanego obszaru napromienienia – przekrój strzałkowy



Ryc. 6. Histogramy dla narządów krytycznych

41%). W trakcie obserwacji u 13% chorych poddanych IMRT doszło do wznowy miejscowej, u 54% do rozsiewu choroby [8]. Opisano zależną od dawki toksyczność dotyczącą drugiego płuca, co było przyczyną zgonu u 10% chorych. Ze względu na ryzyko rozsiewu leczenie systemowe jest obiecującą strategią mogącą zapobiegać wystąpieniu przerzutów odległych lub je opóźnić. Przedmiotem analiz retrospek-

tywnych i badań II fazy była zarówno chemioterapia wstępna, jak i uzupełniająca. Największą korzyść (mediana OS 11 miesięcy) odnieśli chorzy, u których zastosowano schemat złożony z cisplatyny i gemcytabiny [9]. Sugarbaker i wsp. opublikowali wyniki dotyczące 183 chorych poddanych EPP (śmiertelność okołooperacyjna – 3,8%), u których zastosowano uzupełniającą chemioterapię (doksorubicyna + cyklo-

fosfamid + cisplatyna lub paklitaksel + karboplatyna) oraz radioterapię 2D (30 Gy) ze zwiększeniem dawki na obszar pozytywnych marginesów i węzłów chłonnych do dawki 54 Gy. Mediana przeżycia wyniosła 19 miesięcy, a odsetki przeżyć 2- i 5-letnich odpowiednio 38% i 15%. W grupie o najlepszym rokowaniu (resekcja R0, cecha N0 i typ nabłonkowy) mediana przeżycia wyniosła 51 miesięcy, a odsetki przeżyć 2- i 5-letnich odpowiednio 68% i 46% [5]. Podobne wyniki uzyskał Yan i wsp., analizując grupę 70 chorych leczonych sekwencyjnie [10]. Grupa nie była homogenna pod względem rodzaju (wstępna i uzupełniająca), jak również schematu stosowanej chemioterapii. Wykazano zależność pomiędzy cechą N0, stosowaniem radioterapii i chemioterapii pooperacyjnej, a poprawą wyników leczenia. Mediana przeżycia w analizowanej grupie wyniosła 20 miesięcy z 30-procentowym odsetkiem 3-letnich przeżyć. Opublikowane wyniki badań dotyczących skuteczności leczenia skojarzonego, obejmującego indukcyjną chemioterapię (skojarzenie cisplatyny z gemcytabiną lub pemetrekse-dem lub ralitrekse-dem), EPP i napromienianie IMRT lub radioterapię 2 bądź 3D, wykazały 53-procentowy odsetek przeżyć 5-letnich w grupie chorych z cechą N0 i 75-procentowy odsetek chorych z cechą pT1–2 [7]. Należy zaznaczyć, że jedynie u 50% chorych zrealizowano cały założony protokół leczenia. Mediana przeżycia wyniosła 14 miesięcy. Nie stwierdzono wyższości żadnego ze stosowanych schematów chemioterapii [10]. Wykazano przewagę w zakresie kontroli miejscowej napromieniania techniką IMRT wobec EBRT (ryzyko wznowy miejscowej odpowiednio: 14,3% i 41,7%). Czas do progresji wyniósł odpowiednio 12 i 7 miesięcy [11]. Technika intensywnej modulacji wiązki wydaje się obiecującą techniką napromieniania uzupełniającego chorych leczonych chirurgicznie z powodu złośliwego międzybłoniaka opłucnej. W porównaniu z radioterapią 2D lub 3D pozwala zmniejszyć ryzyko wznowy miejscowej przy jednocześnie niższej toksyczności leczenia.

Podsumowanie

Złośliwy międzybłoniak opłucnej pozostaje nowotworem o złym rokowaniu. Przyczyną niepowodzeń leczenia jest zarówno wznowa miejscowa, jak i rozsiew choroby. Wydaje się, że poprawę wyników leczenia może przynieść postępowanie wielodyscyplinarne obejmujące leczenie operacyjne, systemowe i napromienianie. Prezentowane dwa przypadki zdają się potwierdzać tezę, że optymalnym

sposobem postępowania u chorych na pierwotnego MPM jest EPP z następową radioterapią opartą na technice IMRT. Należy podkreślić, że uzyskane wyniki dotyczą chorych po operacji R1. Ze względu na trudności w przeprowadzeniu badań z randomizacją III fazy wynikające z małych grup chorych, którzy mogliby być kandydatami do takiego leczenia, nie sformułowano jednoznacznych zaleceń. Prezentowane dwa przypadki chorych leczonych z powodu miejscowo zaawansowanego MPM mogą sugerować, że EPP z uzupełniającą radioterapią opartą na technice IMRT może przynieść korzyść w postaci wydłużenia mediany OS bez pogorszenia jakości życia. Przeprowadzone leczenie odbyło się bez wczesnych i późnych odczynów poprociennych.

Piśmiennictwo

1. Krajowy Rejestr Nowotworów 2006, www.epid.coi.waw.pl.
2. Zucali PA, Giaccone G. Biology and management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2706-2714.
3. Ceresoli GL, Gridelli C, Santoro A. Multidisciplinary treatment of malignant pleural mesothelioma. *Oncologist* 2007; 12: 850-863.
4. Krzakowski M. Złośliwy międzybłoniak opłucnej – postępy w leczeniu skojarzonym, *Kardiochir Torakochir Pol* 2006; 1: 59-63.
5. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Bueno R, Lukanich JM, Baldini EH, Mentzer SJ. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-65.
6. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2081-2090.
7. de Perrot M, Feld R, Cho BC, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, Roberts H, Tsao MS, Leigh N, Keshavjee S, Johnston MR. Trimodality therapy with induction chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1413-1418.
8. Rice DC, Stevens CW, Correa AM, Vaporciyan AA, Tsao A, Forster KM, Walsh GL, Swisher SG, Hofstetter WL, Mehran RJ, Roth JA, Liao Z, Smythe WR. Outcomes after extrapleural pneumonectomy and intensity-modulated radiation therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1685-1692.
9. Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M, Stahel RA. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3451-3457.
10. Yan TD, Boyer M, Tin MM, Wong D, Kennedy C, McLean J, Bannon PG, McCaughan BC. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: outcomes of treatment and prognostic factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 619-624.
11. Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2009; 88: 870-876.